



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 62277322 A

(43) Date of publication of application: 02.12.87

(51) Int. Cl.

A61K 31/44

A61K 47/00

(21) Application number: 62029997

(71) Applicant: TAKEDA CHEM IND LTD

(22) Date of filing: 12.02.87

(72) Inventor: MAKINO TADASHI

(30) Priority: 13.02.86 JP 361 2956
21.02.86 JP 361 3805

TABATA TETSURO

HIRAI SHINICHIRO

(54) STABILIZED PHARMACEUTICAL COMPOSITION
AND PRODUCTION THEREOF

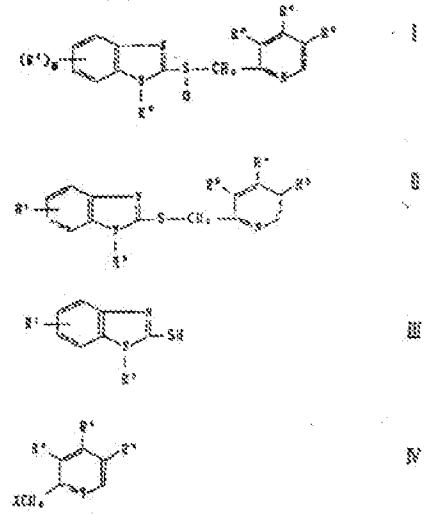
expressed by formula I.

COPYRIGHT: (C)1987,JPO&Japio

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain the titled composition, by blending a benzimidazole based compound with a specific basic inorganic salt.

CONSTITUTION: A stabilized pharmaceutical composition obtained by blending 1pts.wt. compound expressed by formula I (R^1 is H, alkyl, halogen, cyano, etc.; R^2 is H, alkyl, acyl, carboalkoxy, etc.; R^3 and R^5 are H, alkyl, alkoxy, etc.; R^4 is H, alkyl, alkoxy which may be fluorinated, etc.; m is 0W4) or a derivative thereof with 0.3W20pts.wt. basic inorganic salt of magnesium and/or calcium. This composition is a remedy for peptic ulcer having inhibition of gastric acid secretion as main action. The compound expressed by formula I can be obtained by a method for subjecting a compound expressed by formula II prepared by reacting a compound expressed by formula III with a compound expressed by formula IV (X is halogen) to oxidative reaction, etc. The dose thereof is 0.01W30mg/kg/day, preferably 0.1W3mg/kg/day expressed in terms of the compound



④ 公開特許公報 (A) 昭62-277322

④ Int. Cl. 1

A 61 K 31/44
47/00

識別記号

A C L
3 0 2

庁内整理番号

7252-4C

④公開 昭和62年(1987)12月2日

審査請求 未請求 発明の数 2 (全13頁)

④発明の名称 安定化された医薬組成物およびその製造法

④特 願 昭62-29997

④出 願 昭62(1987)2月12日

優先権主張 ④昭61(1986)2月13日④日本(J P)④特願 昭61-29557

④昭61(1986)2月21日④日本(J P)④特願 昭61-38059

④発 明 者 横 野 正 茨木市三島丘2丁目12番39号の1

④発 明 者 田 煙 哲 朗 吹田市山田西3丁目52番C-407号

④発 明 者 平 井 真 一 郎 京都市下京区油小路通正面下る玉本町201番地

④出 願 人 武田薬品工業株式会社 大阪市東区道修町2丁目27番地

④代 理 人 弁理士 岩 田 弘

明 細 審

1. 発明の名称

安定化された医薬組成物およびその製造法

2. 特許請求の範囲

(1) 抗潰瘍作用を有する(2-[2-ピリジル]メチルスルフィニル)ベンツイミダゾールまたはその誘導体に、マグネシウムおよび/またはカルシウムの複基性無機塩を配合してなる医薬組成物、
 (2) 抗潰瘍作用を有する2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンツイミダゾールまたはその誘導体に、マグネシウムおよび/またはカルシウムの複基性無機塩を配合することを特徴とする
 安定化された医薬組成物の製造法。

3. 発明の詳細な説明

組成上の特徴分野

本発明は、抗潰瘍剤として有用な(2-[2-ピリジル]メチルスルフィニル)ベンツイミダゾールまたはその誘導体(以下、ベンツイミダゾール系化合物と略称することもある)にマグネシウムおよび/またはカルシウムの複基性無機塩を配合し

てなる安定化された医薬組成物およびその製造法に關する。

従来の技術

ベンツイミダゾール系化合物は、最近、胃酸分泌抑制剤として臨床的に研究されている。本化合物の薬理効果は(II⁺+K⁺)_nH₂Pass作用に基づく胃酸分泌の抑制を主作用とする消化性潰瘍の治療剤であり、シメチジン、ラニチジン等のヒスタミンH₂受容体拮抗剤にくらべ作用は強力で長時間持続し、また、胃粘膜防御作用も併有しているため次世代の強力な消化性潰瘍治療剤として注目をあびている。

抗潰瘍作用を有するベンツイミダゾール系化合物としては、たとえば特開昭51-62275号公報、特開昭54-141783号公報、特開昭57-53406号公報、特開昭58-135281号公報、特開昭59-197286号公報、特開昭60-181227号公報などに記載された化合物が知られている。

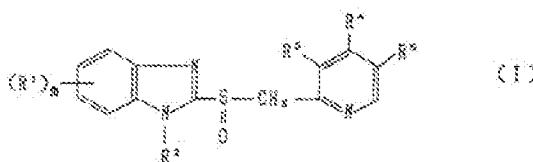
しかしながら、これらの化合物の安定性は悪く、固体状態では温度、湿度、光に対して不安定で、

また、水溶液又は懸濁液では、pHが低いほど不安定である。一方、製剤すなわち、緩剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤での安定性は化合物単独以上に製剤处方中の他の成分との相互作用が強いため、不安定になり、製造時および経口的に含蓄低下、着色変化が著しい。安定性に悪影響を及ぼす製剤成分としては、たとえば微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン(PVP)、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ポリエチレングリコール6000、アルコニッタ6.8(ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン共重合物)等が挙げられる。更にこれらの製剤のうち緩剤、顆粒剤にコーティングを施す場合には、たとえばセルロースアセテートフタリート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタリート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート、サクシネット、オイドラギッド(メタアクリル酸・アクリル酸共重合物)等の脂溶性基剤との配合性も悪く、含蓄低下および着色変化を生じる。しかしながら経口用製剤を製造する場合には、これらの成分の一種ある

ウムの塩基性無機塩を配合してなる医薬組成物および

(2)抗潰瘍作用を有する2-[(2-ビリジル)メチルスルフィニル]ベンツイミダゾールまたはその誘導体に、マグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩を配合することを特徴とする安定化された医薬組成物の製造法である。

本発明で用いられる抗潰瘍作用を有するベンツイミダゾール系化合物としては、前記の各公開公報等に記載された化合物であって、次の一般式(1)で示される。



(文中、R¹は水素、アルキル、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、カルボアルコキシアルキル、カルバモイル、カルバモイルアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、トリ

あるいは二種以上の配合が必須であるにもかかわらず前記した如く安定性に悪影響を及ぼすため、製剤化に困難をきたしていた。

これらの不安定性を解消するために、従来は、ベンツイミダゾール系化合物をリチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、チタニウムなどの塩にしたものを利用した。(特開昭59-167587号公報)

発明が解決しようとする問題点

しかし、前記の方法によると、ベンツイミダゾール系化合物を安定化するために、あらかじめ前記した塩にするという工程が必要であった。

問題点を解決するための手段

本発明者らは、この様な事情に鑑み、ベンツイミダゾール系化合物含有製剤の安定化について検討した結果、本発明を完成するにいたった。

すなわち、本発明は、

(1)抗潰瘍作用を有する2-[(2-ビリジル)メチルスルフィニル]ベンツイミダゾールまたはその誘導体に、マグネシウムおよび/またはカルシ

フルオロメチル、アシル、カルバモイルオキシ、ニトロ、アシルオキシ、アリール、アリールオキシ、アルキルチオまたはアルキルスルフィニルを、R¹は水素、アルキル、アシル、カルボアルコキシ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、アルキルカルボニルメチル、アルコキシカルボニルメチル、アルキルスルホニルを、R²およびR³は同一または異って水素、アルキル、アルコキシまたはアルコキシアルコキシを、R⁴は6ないし4の整数をそれぞれ示す。)

一般式(1)の化合物は前記公開公報に記載された方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

一般式(1)における公知化合物の置換基について以下に簡単に説明する。

上記式中、R¹で示されるアルキルとしては、炭素数1ないし7のものが、カルボアルコキシのアルコキシとしては炭素数1ないし4のものが、

カルボアルコキシアルキルのアルコキシとしては炭素数1ないし4の、アルキルとしては炭素数1ないし4のものが、カルバモイルアルキルのアルキルとしては炭素数1ないし4のものが、アルコキシとしては炭素数1ないし5のものが、ヒドロキシアルキルのアルキルとしては炭素数1ないし4のものが、アルコキシとしては炭素数1ないし4のものが、アクリルとしては炭素数1ないし4のものが、アシルとしては炭素数1ないし4のものが、アルキルオキシのアシルとしては炭素数1ないし4のものが、アリールとしてはフェニルが、アリールオキシのアリールとしてはフェニルが、アルキルチオのアルキルとしては炭素数1ないし4のものが、アルキルスルフィニルのアルキルとしては炭素数1ないし4のものがあげられる。

また、R³で示されるアルキルとしては炭素数1ないし4のものが、アシルとしては炭素数1ないし4のものが、カルボアルコキシのアルコキシとしては炭素数1ないし4のものが、アルキルカルバモイルのアルキルとしては炭素数1ないし4のものが、ジアルキルカルバモイルのアルキルとしてはそのアルキルがそれぞれ炭素数1ないし4

またはメチルで、R⁴が炭素数3ないし8のアルコキシで、R⁵が水素でかつR⁶が1である化合物および③R⁷が水素、フッ素、メトキシまたはトリフルオロメチルで、R⁸が水素で、R⁹が炭素数1ないし8のアルコキシで、R¹⁰が炭素数1ないし8のフッ素化されていてもよいアルコキシで、R¹¹が水素でかつR¹²が1である化合物は新規の化合物である。

上記新規化合物である置換基についてくわしく説明する。

R¹で示される低級アルコキシ基としては、炭素数1ないし4の低級アルコキシ基が好ましく、例としてメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ等が挙げられ、なかでも炭素数1ないし4の低級アルコキシ基が好ましい。

R²で示されるフッ素化されていてもよい低級アルコキシ基における低級アルコキシ基としては、炭素数1ないし4の低級アルコキシ基が挙げられ、

のものが、アルキルカルボニルメチルのアルキルとしては炭素数1ないし4のものが、アルコキシカルボニルメチルのアルコキシとしては炭素数1ないし4のものが、アルキルスルホニルのアルキルとしては炭素数1ないし4のものがあげられる。

R³、R⁴およびR⁵で示されるアルキルとしては炭素数1ないし4のものが、アルコキシとしては炭素数1ないし4のものが、アルコキシアルコキシのアルコキシとしては炭素数1ないし4のものがあげられる。

またR⁶で示されるフッ素化されていてもよいアルコキシのアルコキシとしては炭素数1ないし8のものがあげられる。

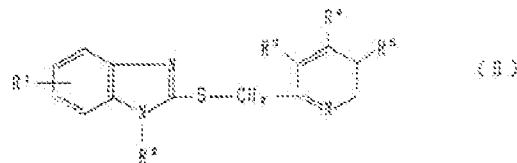
上記式(1)で表わされる化合物のうち、①R¹が水素、メトキシまたはトリフルオロメチルで、R²が水素で、R³およびR⁴が同一または異なって水素またはメチルで、R⁵がフッ素化された炭素数2ないし4のアルコキシでかつR⁶が1である化合物、②R⁷が水素、フッ素、メトキシまたはトリフルオロメチルで、R⁸が水素で、R⁹が水素ま

その好ましい例としては上記のR¹と同様のアルコキシ基が挙げられる。またフッ素化されていてもよい低級アルコキシ基としては、例として2,2,2-トリフルオロエトキシ、2,2,3,3-トリフルオロプロポキシ、1-(トリフルオロメチル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ、2,2,3,3-トリフルオロプロポキシ、3,2,3,3,4,4,4-ヘプタフルオロブロキシ、2,2,3,3,4,4,5,5-オクタフルオロベントキシなどが挙げられるが、炭素数2ないし4のフッ素化されている低級アルコキシ基が好ましい。

R¹⁰の位置としては、4位および6位が挙げられ、そのうち6位が好ましい。

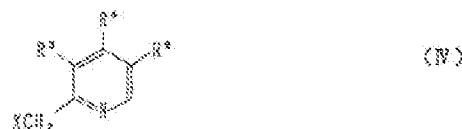
次に上記の新規化合物(以下式(1')と称する)の製造法について述べる。

該化合物は一般式



〔式中、R¹～R⁴は前記と同意義を有する。〕で表わされる化合物を酸化反応に付すことにより製造することができる。

ここで用いられる酸化剤としては、たとえばメタクロロ過安息香酸、過酢酸、トリクロロ過酢酸、過マレイン酸のような過酸あるいは、過臭素酸ナトリウム、次亜塩素酸ナトリウム等が挙げられる。反応に用いられる溶媒としては、クロロホルム、ジクロルメタン等のハロゲン化炭化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ジメチルホルムアミド等のアミド類、あるいは水等があげられ、単独または混合して用いることができる。該酸化剤の使用量は、化合物(II)に対してほぼ当量ないしやや過剰量が好適である。すなわち、約1ないし3当量、さらに好ましくは約1ないし1.5当量である。反応温度は水冷下から用いた溶媒の沸点付近まで、通常、水冷下から室温下で、さらに好ましくは約0℃ないし10℃で行なわれる。反応時間は、通常約0.1ないし2.4時間、さらに好ましくは約0.1ないし4時間で



〔式中、R¹～R⁴は前記と同意義を有し、R⁴はハロゲン原子を示す。〕で表わされる原料化合物とを反応させることにより製造できる。

又で示されるハロゲン原子としては、たとえば塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

本反応は、塩基の存在下に行なうと好都合である。該塩基としては、たとえば水素化ナトリウム、水素化カリウムのような水素化アルカリ金属、金属ナトリウムのようなアルカリ金属、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなナトリウムアルコラートや、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムのアルカリ金属の炭酸塩、トリエチルアミンのような有機アミン類等が挙げられる。また反応に用いられる溶媒としては、たとえばメタノール、エタノールのようなアルコール類やジメチルホルムアミド等があげられる。上記反応に

ある。

上記の反応により生成した新規目的化合物(IV)は、再結晶、クロマトグラフィー等の慣用の手段により単離、精製することができる。

該化合物は、通常用いられる手段により適理学的に許容され得る場にしてもよい。該場としては、たとえば塩酸塩、臭素酸塩、炭素酸塩、リン酸塩、硝酸塩、硫酸塩、酢酸塩、クエン酸塩などが挙げられる。

また化合物(IV)は、一般式



〔式中、R¹およびR⁴は前記と同意義を有する。〕で表わされる原料化合物と一般式

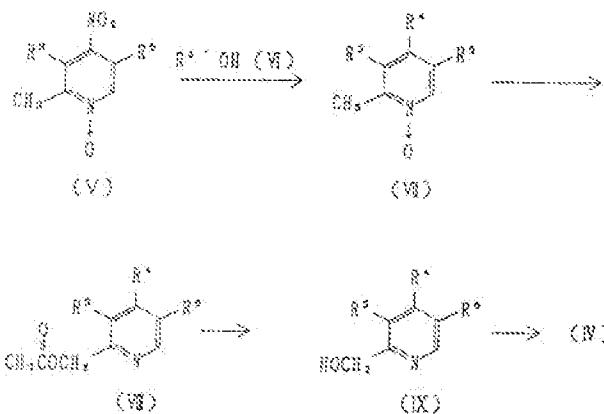
用いられる塩基の量は、通常当量よりやや過剰量であるが、大過剰の塩基を用いてもよい。すなわち、約2ないし10当量、さらに好ましくは約2ないし4当量である。上記反応温度は、通常約0℃ないし用いた溶媒の沸点付近までであり、さらに好ましくは約2.5℃ないし5.0℃である。反応時間は、約0.1ないし2.4時間、さらに好ましくは約0.1ないし2時間である。

次に原料化合物(IV)の製造法について説明する。

化合物(IV)のうち、R¹およびR⁴が同一または異って水素またはメチルで、R¹がフッ素化された炭素数2ないし3のアルコキシまたは炭素数3ないし8のアルコキシである化合物は次のようにして製造できる。

（以下省略）

要法(1)



一般式(V)で示されるニトロ化合物[式中、R¹、R²は前記と同意義を表わす]に塩基の存在下、アルコール誘導体R³OH(VI)[式中、R³はフルオロ化された炭素数2ないし5のアルキルまたは炭素数3ないし5のアルキルを示す。]を反応させることにより、一般式(VI)[式中、R¹、R²、R³は前記と同意義を表わす]のアルコキシ誘導体を得ることができる。反応に用いられる塩基としては、

トラヒドロフラン、フオキサン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類の他にアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等が挙げられる。反応温度は冰冷下ないし溶媒の沸点附近までの適宜の温度が選ばれる。反応時間は、約1ないし4時間である。

このようにして得られた化合物(VI)を無水酢酸単独もしくは、硫酸、硫酸素酸等の強酸の存在下に加熱(約8ないし120°C)することにより一般式(VII)で示される2-アセトキシメチルビリジン誘導体[式中、R¹、R²、R³は前記と同意義を表わす。]が得られる。反応時間は、通常約9.1ないし10時間である。

ついで、化合物(VII)をアルカリ加水分解するににより一般式(VIII)で示される2-ヒドロキシメチルビリジン誘導体を製造することができる。該アルカリとしては、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどが挙げられる。用いられる溶媒としては、たと

たとえばリチウム、ナトリウム、カリウムのようなアルカリ金属、水素化ナトリウム、水素化カリウムのような水素化アルカリ金属、1-ブロトキシカリウム、プロポキシナトリウムのようなアルコラートや炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウムのようなアルカリ金属の炭酸あるいは炭酸水素塩、カリウム、ナトリウム、リチウムのようなアルカリ金属、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ等が挙げられる。反応に用いられるアルコール誘導体としては、たとえば、プロパンール、イソブロパノール、ブタノール、ベンタノール、ヘキサノール、2,2,2-トリプロロエタノール、2,2,3,3,3,3-ペンタプロロブロブロノール、2,2,3,3-テトラプロロブロブロノール、2-ブロロエタノール、2,2,2-トリプロロエタノール、2,2,3,3,3,4,4,4-ヘプタプロロブロブロノール、2,2,3,3,4,4,6,6-オクタプロロベンタノール等が挙げられる。反応に用いられる溶媒としては、R⁴OHのもののが、た

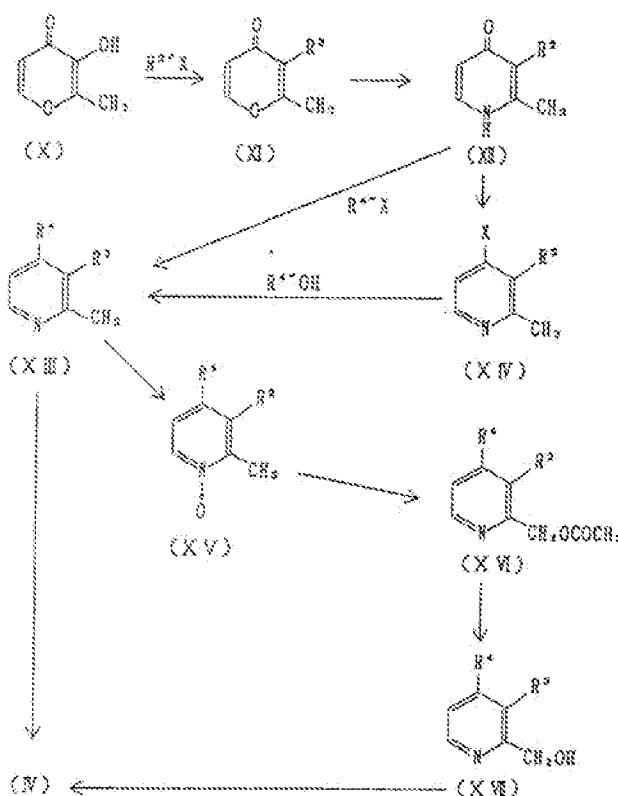
とえばメタノール、エタノール、水などが挙げられる。反応温度は通常約8ないし10℃で、反応時間は約0.5ないし2時間である。

さらに化合物(VIII)を塩化チオニルのような強酸化剤でハロゲン化することにより一般式(V)[式中、R¹、R²、R³は前記と同意義を表わし、Xは塩素、臭素またはヨウ素を表わす。]を製造することができる。用いられる溶媒としてはたとえば、クロロホルム、ジクロルメタン、テトラクロロエタンなどが挙げられる。反応温度は通常約8ないし18°Cであり、反応時間は約0.5ないし2時間である。

製造した化合物(V)は、用いたハロゲン化剤のハロゲン化水素酸であるが、これは通常直ちに化合物(V)との反応に用いるのが好ましい。

また化合物(V)のうち、R³が炭素数1ないし5の低級アルコキシ、R³がフルオロ化されていてもよいアルコキシ、R³が水素である化合物は次のようにして製造することができる。

製法 2)



マルトール(X)にR²Xで表わされるハロゲン

(XIII)の製造の際に用いられるハロゲン化アルキルとしては、化合物(XI)の製造の際に用いられるハロゲン化アルキルと同様のものに加えて、たとえば2,2,2-トリフルオロエチルヨーダイド、2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピルヨーダイド、2,2,3,3-テトラフルオロプロピルヨーダイド、1-(トリフルオロメチル)-2,2,2-トリフルオロエチルヨーダイド、2,2,3,3,4,4,4-ヘプタフルオロブチルヨーダイド、2,2,3,3,4,4,5,6-オクタフルオロヘンチルヨーダイド等が挙げられ、使用量は約1～10当量である。また脱離剤としては、酸化銀、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が、溶媒としてはジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド等が挙げられ、反応条件は通常室温が用いられる。

化合物(XIV)の製造の際に用いられるハロゲン化剤としては、オキシ塩化リソ、五塩化リソ、三塩化リソ等が挙げられ、使用量は通常～大過剰が用いられ、反応温度は約50～150℃程度である。化合物(XV)から化合物(XIII)への反応に用いら

化アルキルを酸化銀等の存在下に反応させると、化合物(X)が得られ、(X)をアンモニア水と反応させることによりピリドン誘導体(選)が製造出来る。化合物(選)は直接ハロゲン化アルキルによりアルキル化することにより、あるいはオキシ塩化リソのようなハロゲン化剤によりハロゲン誘導体(XVIII)にし、次いで塩基の存在下にR²OHと表わされる低級アルコールを反応させることにより化合物(XII)に誘導される。次に化合物(XII)をN-ブロムコハク酸イミドや塩素等により直接ハロゲン化して化合物(XV)にするか、メタクロロ過安息香酸のような酸化剤で化合物(XV)とし、無水酢酸と反応させて化合物(XVI)とし、次いで加水分解することにより化合物(XVII)を製造し、これを塩化チオカルバジルのようなハロゲン化剤により化合物(X)に導くこともできる。

化合物(X)の製造の際に用いられるハロゲン化アルキルとしては、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、ヨウ化イソプロピル、ヨウ化ブチル、ヨウ化ベンチル、ヨウ化ヘキシル等が、化合物

れるアルコールとしては、メタノール、エタノールおよび製法1で用いられるアルコール誘導体と同様のものが挙げられ、使用量は当然～大過剰であり、また塩基としてはそれぞれのアルコールのナトリウムあるいはカリウムアルコラートやカリウムヒーブトキシド、水素化ナトリウム等が用いられる。反応温度は室温～用いたアルコールの沸点までの適宜の温度が選ばれる。

化合物(XIII)を直接N-ブロムコハク酸で臭素化する場合には、光照射下に反応を行うのが好ましく、溶媒としては四塩化炭素、クロロホルム、テトラクロロエタン等が用いられる。

化合物(XII)から化合物(XV)の反応に用いられる酸化剤としては、たとえばメタクロロ過安息香酸、過酢酸、トリフルオロ過酢酸、過マレイン酸のような過酸、過酸化水素等が挙げられる。反応に用いられる溶媒としては、クロロホルム、ジクロルメタン等のハロゲン化炭化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ジメチルホルムアミド等のアミド類、酢酸あるいは水等が

あげられ、単独または混合して用いることが出来る。該酸化剤の使用量は、化合物(XV)に対してほぼ当量ないし過剰量が好適である。好ましくは約1ないし10当量である。反応温度は水冷下から用いた溶媒の沸点付近までの適宜の温度で行なわれる。反応時間は、通常約0.1ないし24時間、さらに好ましくは約0.1ないし4時間である。

化合物(XV)より化合物(XVI)の製造は、化合物(XV)を無水酢酸単独もしくは、硫酸、過塩素酸等の鉱物の存在下に加熱(約80ないし120度)することにより行なわれる。反応時間は通常0.1ないし10時間である。

化合物(XVI)をアルカリ加水分解することにより化合物(XVII)が製造出来るが、用いられるアルカリとしては、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどが挙げられる。用いられる溶媒としては、たとえばメタノール、エタノール、水などが挙げられる。反応温度は通常約20ないし60度、反応時間は約

用いられる溶媒としては、クロロホルム、ジクロルメタン、無塩化炭素、アセトニトリル等が挙げられ、反応温度、反応時間は水冷下～沸点付近、および数分間～数時間の適当な条件が選ばれる。

前記の新規なベンツイミダゾール系化合物は、優れた胃酸分泌抑制作用、胃粘膜保護作用、抗擴張作用を示し、また毒性は低いので、哺乳動物(たとえば、マウス、ラット、ウサギ、イタ、ネコ、ヒトなど)の消化器疾患の治療に用いることができる。

次に本発明で用いられるマグネシウムおよびカルシウムの塩基性無機塩について説明する。

該マグネシウムの塩基性無機塩としては、たとえば、重質炭酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、メタケイ酸アルミニン酸マグネシウム、ケイ酸アルミニン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、アルミニン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト【Mg₂Al₂(OH)₆·CO₃·4H₂O】、水酸化アルミニウムマグネシウム【2·3MgO·Al₂O₃·xH₂O】などが、また複カルシウムの塩基性無機塩としては、たと

り、1ないし2時間である。

化合物(XV)より化合物(XVII)を製造するには塩化チオニルのような塩素化剤や、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリドや、ジフェニルフォスファリルクロリドのような有機スルホン酸あるいは有機リン酸の酸化物を用いることにより行われる。塩化チオニルのような塩素化剤の場合には、化合物(XV)に対し塩素化剤の当量～大過剰量が用いられる。また用いられる溶媒としてはたとえば、クロロホルム、ジクロルメタン、テトラクロロエタンなどが挙げられる。反応温度は通常約20ないし80度であり。反応時間は約0.1ないし2時間である。有機スルホン酸あるいは有機リン酸の酸化物の場合には、化合物(XV)に対し酸化物の当量～小過剰量が用いられ、通常塩基の存在下に反応が行われる。用いられる塩基としてはトリエチルアミン、トリブチルアミンのような有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムのような無機塩基があげられ、使用量は当量～小過剰量である。

えば沈降炭酸カルシウム、水酸化カルシウムなどが挙げられ、これらのマグネシウムおよびカルシウムの塩基性無機塩はその1%水溶液あるいは懸濁液のpHが塩基性(pH7以上)を示すものである。

該マグネシウムおよびカルシウムの塩基性無機塩の配合は1種あるいは2種以上の組み合せでもよく、その配合量はその種類により変動するが、ベンツイミダゾール系化合物1重量部に対して約0.3ないし2.0重量部、好ましくは約0.5ないし7重量部である。

本発明組成物には、さらに添加剤を配合してもよく、たとえば賦形剤(たとえば、乳糖、コーンスター、重質無水ケイ酸、微結晶セルロース、白糖など)、結合剤(たとえば、 α 化デンプン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルビロリドなど)、崩壊剤(たとえば、カルボキシメチルセルロースカルシウム、デンプン、延縫換交代ドロキシプロピルセルロースなど)、

界面活性剤(例えばツイーン8-0(荏王アトラス社製),ブルロニッカド6-8(旭電化工業社製,ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレン共重合物など),抗凝化剤(例えばレーンステイン,亜硫酸ナトリウム,アスコルビン酸ナトリウムなど),崩壊剤(例えばステアリン酸マグネシウム,タルクなど)などが添加剤として用いられる。

本発明組成物は、上記のベンツイミダゾール系化合物,マグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩および上記の添加剤を均一に混和することによって得られるが、その混和方法は、たとえばあらかじめベンツイミダゾール系化合物にマグネシウムおよび/またはカルシウム塩基性無機塩を混和した後に添加剤を混和してもよいし、ベンツイミダゾール系化合物に添加剤を混和したものにマグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩を混和してもよく、最終的にベンツイミダゾール系化合物にマグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩が均一に接触する方法であればよい。

ゾール系化合物と賦形剤、崩壊剤にマグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩を加え、混合し、結合剤を加えて、顆粒としこれに滑沢剤等を加えて打成して錠剤とする。また顆粒剤においても錠剤とほぼ同様の方法で押し出し造粒を行なうか、あるいはノンペレル(白糖7.5% (W/W)およびコーン・スターチ2.5% (W/W)を含む)に、水または、白糖,ヒドロキシプロピルセルロース,ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の結合剤溶液(濃度:約0.5~7.0% (W/V)を噴霧しながら、ベンツイミダゾール系化合物、マグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩および添加剤(例:白糖、コーンスターチ、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ボリビニルビロリジン等)を含有してなる粉状散布剤をコーティングすることにより得られる。カプセル剤の場合は、単に混合して充填すればよい。このようにして得られた製剤は、長期間保存しても、外観変化は少なく品質の低下もほとんどない。

該組成物を自体公知の手段に従い、たとえば媒剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、細粒剤などの經口投与に適した剤形に製造化することができる。

媒剤、顆粒剤、細粒剤に関しては、殊のマスキング、崩壊性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングしてもよい。そのコーティング剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギット(ローム社製,西ドイツ,メタアクリル酸・アクリル酸共重合物)および酸化チタン、ベンガラ等の色素が用いられる。

媒剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、カプセル剤については、通常の方法(例えば第10改正、日本薬局方の製剤総則に記載されている方法)により製造できる。すなわち、媒剤の場合は、ベンツイミダ

優れた安定性を示す。

このようにして得られた本発明の医薬組成物は優れた胃酸分泌抑制作用、胃粘膜防禦作用、抗潰瘍作用を示し、また毒性は低いので、哺乳動物(例えは、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ヒトなど)の消化器機能の治療に用いることができる。

本発明の医薬組成物を哺乳動物の消化器機能の治療に用いる場合には前記の如く薬理学的に許容され得る担体、賦形剤、崩壊剤などと混合し、カプセル剤、散剤、顆粒剤などの細剤にして経口的に投与することができる。その投与量は、ベンツイミダゾール系化合物として約0.01g~3.0g/kg/日、好ましくは約0.1g~3.0g/kg/日量である。

実施例

以下に参考例、実施例および実験例をあげて本発明をさらに詳しく説明するが、これらは、本発明を限定するものではない。

参考例1

2,3-ジメチル-4-ヒドロビリフン-1-オキシド(2,0 g)、メチルエチルケトン(3.0 ml)、2,2,3,3,3-ペンタフロロプロパン(3,0 ml)、無水塩酸カリウム(3,2 g)、ヘキサメチルリン酸トリアミド(2,07 g)の混合物を7.0~8.0°Cで4、5日間加熱攪拌したのち、不溶物をろ去し、濃縮した。残留物に水を加え、酢酸エチルエステルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲル(5.0 g)のカラムにかけ、クロロホルム-メタノール(1.0:1)で溶出し、酢酸エチルエスチル-ヘキサンより再結晶すると、2,3-ジメチル-4-(2,2,3,3,3-ペンタフロロプロボキシ)ビリジン-1-オキシドの無色針状晶2.74 gが得られた。融点: 148~149°C

上記と同様の方法により、原料化合物(V)より化合物(W)を製造した。

N-水酸化ナトリウムの水(2.0 ml)溶液を加え、室温で2時間かき混ぜた。濃縮後水を加え、酢酸エチルエスチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲル(5.0 g)のカラムにかけ、クロロホルム-メタノール(1.0:1)で溶出し、イソプロピルエーテルより再結晶すると、2-ヒドロキシメチル-3-メチル-4-(2,2,3,3,3-ペンタフロロプロボキシ)ビリジンの褐色油状物1.6 gが得られた。

NMRスペクトル(CDCl₃) δ: 2.67(3H,s), 4.28(1H,brs), 4.49(2H,t, J=12Hz), 4.67(2H,s), 6.69(1H,d, J=5Hz), 8.34(1H,d, J=5Hz)

上記と同様の方法により、化合物(W)より化合物(X)を製造した。

化合物(X)

| 式 ^a | 式 ^b | 式 ^c | 融点(°C) | |
|-----------------|-----------------|----------------------------------|--|----|
| CH ₃ | H | OCH ₂ CF ₃ | 93.5~94.0 | |
| 注1) | H | H | OCH ₂ CH ₂ CH ₃ | 油状 |
| 注2) | CH ₃ | H | OCH ₂ CH ₂ CH ₃ | 油状 |

| 化合物(X) | | | | |
|-----------------|---|----------------------------------|--|----|
| 式 ^a | 式 ^b | 式 ^c | 融点(°C) | |
| CH ₃ | H | OCH ₂ CF ₃ | 131.0~131.5 | |
| 注1) | H | H | OCH ₂ CH ₂ CH ₃ | 油状 |
| 注2) | CH ₃ | H | OCH ₂ CH ₂ CH ₃ | 油状 |
| 注1) | IRスペクトル(CDCl ₃) δ: 1.61(3H, t, J=7.0Hz), 1.81(2H, s), 2.50(3H, s), 3.83(2H, t, J=7.0Hz), 6.50-8.80(2H, s), 8.10(1H, d, J=7.0Hz) | | | |
| 注2) | IRスペクトル(CDCl ₃) δ: 1.67(3H, s, J=7.5Hz), 1.66-2.62(2H, s), 2.21(3H, s), 2.52(3H, s), 3.89(2H, t, J=8.0Hz), 6.68(1H, d, J=6.0Hz), 8.15(1H, d, J=8.0Hz) | | | |

参考例2

2,3-ジメチル-4-(2,2,3,3,3-ペンタフロロボキシ)ビリジン-1-オキシド(2,5 g)、無水酢酸(8 ml)の溶液に濃硫酸(2 ml)を加え、110°Cで2時間かき混ぜたのち、濃縮した。残留物をメタノール(3.0 ml)に落かし、2

=7.5Hz), 1.78(2H,s), 3.82(2H, t, J=5Hz), 4.51-4.93(1H, br), 4.68(2H, s), 6.68(1H, dd, J=2 and 8Hz), 6.80(1H, d, J=2.0Hz), 8.28(1H, d, J=8Hz)

注3) NMRスペクトル(CDCl₃) δ: 1.63(3H, t, J=7.5Hz), 1.82(2H, s), 2.02(3H, s), 3.85(2H, t, J=8Hz), 4.62(2H, s), 5.25(1H, brd, s), 6.68(1H, d, J=8Hz), 8.25(1H, d, J=8Hz)

参考例3

2-ヒドロキシメチル-3-メチル-4-(2,2,3,3,3-ペンタフロロボキシ)ビリジン(3.50 g)のクロロホルム溶液(1.0 ml)に塩化チオニル(0.2 ml)を加え、3.0分間加熱攪拌したのち濃縮し、残留物をメタノール(5 ml)にとかし、2-メルカプトベンツイミダゾール(2.0 g)、2.8%ナトリウムストキシド溶液(1 ml)、メタノール(6 ml)に加え、3.0分間加熱攪拌した。メタノールを留去し、水を加えて酢酸エチルエスチルで抽出し、稀水酸化ナトリウム溶液で洗浄後、硫

酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後シリカゲル(3.0 g)のカラムにかけ、酢酸エチルエステル-ヘキサン(3:1)で溶出し、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶すると、2-((3-メチル-4-(2,2,3,3,3-ペンタフロロプロポキシ)-2-ビリジル)メチルチオ)ベンツイミダゾール・1/2水和物の無色板状晶3.70 gが得られた。融点145~146°C。

以下、上記と同様にして化合物(Ⅲ)と(Ⅳ)とを反応させ、化合物(Ⅱ)を製造した。

化合物(Ⅱ)

| R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | 融点(°C) |
|---|----------------|-----------------|-----------------|--|--|
| 8 | H | CH ₃ | 8 | OC ₂ H ₅ CF ₃ | 149~150 |
| H | H | H | H | OC ₂ H ₅ CH ₂ CH ₃ | 84~86 |
| 3 | 3 | 8 | CH ₃ | 8 | OC ₂ H ₅ CH ₂ CH ₃ |
| (注) 888スペクトル(CDCl ₃) δ: 0.98 (3H, t, J=7.5Hz), 1.54~1.82 (2H, s), 2.15 (3H, s), 3.80 (2H, t, J=6Hz), 4.43 (2H, s), 6.53 (1H, d, J=6Hz), 7.09 (2H, s), 7.59 (2H, s), 8.31 (1H, d, J=6Hz) | | | | | |

化合物(Ⅰ)

| R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | 融点(°C) |
|----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|--|
| ③ | H | H | CH ₃ | H | OC ₂ H ₅ CF ₃ |
| ③ | H | H | H | H | OC ₂ H ₅ CH ₂ CH ₃ |
| ③ | H | H | CH ₃ | H | OC ₂ H ₅ CH ₂ CH ₃ |

実施例1

下記の組成のうち化合物③、水酸化マグネシウム、レシスティン、コーンスター、および乳糖を混合し、さらに1/2量の微結晶セルロース、経質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウムを加えよく混合したのち乾式造粒機(ローラーコンパクター、フロイント社製、日本)で圧縮成型した。このものを乳鉢で粉砕し、丸錠(1.6ミッシュ)を通過させたのち微結晶の微結晶セルロース、経質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウムを加え混合し、ロータリーオート粒機(菊水製作所製)で粒当り250mgの錠剤を製造した。

1錠中の組成

| | |
|-----------|-------|
| 化合物③ | 50 mg |
| 水酸化マグネシウム | 30 mg |

参考例4

2-((3-メチル-4-(2,2,3,3,3-ペンタフロロプロポキシ)-2-ビリジル)メチルチオ)ベンツイミダゾール(2.2 g)のクロロホルム(2.0 ml)溶液に氷冷下、2-クロロ過安息香酸(1.3 g)のクロロホルム(1.5 ml)溶液を3.0分かけて滴下したのち、反応液を氷和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。蒸餾マグネシウムで乾燥後収縮し、シリカゲル(5.0 g)のカラムにかけ、酢酸エチルエステルで溶出し、アセトニード-イソブロピルエーテルより再結晶すると、2-((3-メチル-4-(2,2,3,3,3-ペンタフロロプロポキシ)-2-ビリジル)メチルスルフィニル)ベンツイミダゾール(以下、化合物④と称することもある。)の微黄色プリズム晶1.78 gが得られた。融点161~163°C(分解)。

以下同様の方法で化合物(Ⅲ)より化合物(Ⅰ)(以下、それぞれ化合物③、化合物④、化合物⑤と称することもある)を製造した。

634

20 mg

レシスティン

20 mg

コーンスター

20 mg

乳糖

65.2 mg

微結晶セルロース

60 mg

経質無水ケイ酸

1.0 mg

ステアリン酸マグネシウム

3.0 mg

計

250.0 mg

実施例2

実施例1の方法において、化合物④の代りにオメプラゾール(注)を用いて錠剤を製造した。

(注) 5-メトオキシ-2-[(4-メトオキシ-3,5-ジメチル-2-ビリジル)メチルスルフィニル]ベンツイミダゾール

実施例3

下記の組成のうち化合物③、沈降度液カルシウム、コーンスター、乳糖およびヒドロキシプロピルセルロースを混合し、それに水を加え練合をおこなったのち40°C、1.6時間真空乾燥し、乳鉢で粉砕し、1.6ミッシュの錠を通り顆粒とした。これにステアリン酸マグネシウムを加え、ロータリーオート粒機(菊水製作所製)で粒当り250mgの錠剤を製造した。

リー式打撃機(薬水製作所製)で1粒当たり200mgの錠剤を製造した。

1 粒中の組成

| | |
|----------------|----------|
| 化合物 ③ | 30 mg |
| 硫酸カルシウム | 59 mg |
| コーンスターク | 40 mg |
| 乳糖 | 73.4mg |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 5 mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 0.6mg |
| 水 | (6.05ml) |
| 計 | 200.0mg |

実施例 4

実施例 3 の方法において、化合物 ③ の代りにチモブラゾール(速)を用いて錠剤を製造した。

(速)[(2-ビリジル)メチルスルフィニル]ベンゾイミダゾール

実施例 5

下記組成割合の物質をよく混合したのち、水を加えて練合し、押出し造粒機(薬水製作所製、スクリーン径1.0mm)で造粒し、ただちにマルメライザング液を液動噴霧乾燥機(大河原社製)中で結晶温度6.0°C、顆粒温度4.0°Cの条件でコーティングし崩壊性顆粒を得た。このもの250mgをカプセル充填機(パークサービス社製、米国)で1号硬カプセルに充填しカプセル剤を製造した。

崩壊性コーティング液組成

| | |
|--------------------------------|--------|
| オイドラギットレ-300-138mg(固形成分41.4mg) | |
| タルク | 4.1 mg |
| ポリエチレングリコール6000 | 12.4mg |
| ツイーン 80 | 2.1mg |
| 水 | 275 μl |

崩壊性液組成

| | |
|-----------|-------|
| 実施例 5 の顆粒 | 200mg |
| 崩壊性液 | 80mg |
| 計 | 280mg |

カプセル剤の組成

| | |
|---------|-------|
| 崩壊性顆粒 | 250mg |
| 1号硬カプセル | 75mg |
| 計 | 325mg |

実施例 6

-(富士パウダル社製、1000 rpm)で球形颗粒としたのち4.0°C、1.5時間真空乾燥し、丸薬で通過し1.2~4.2メッシュの颗粒を得た。

顆粒200mg中の組成

| | |
|--------------------|---------|
| 化合物 ③ | 30 mg |
| 硫酸マグネシウム | 20 mg |
| コーンスターク | 80 mg |
| 結晶セルロース | 20 mg |
| カルボキシメチルセルロースカルシウム | 10 mg |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 10 mg |
| ブルロニック F 6 6 | 4 mg |
| 乳糖 | 20 mg |
| 水 | (0.1ml) |
| 計 | 200 mg |

実施例 6

実施例 5 の方法において、化合物 ③ の代わりに化合物 ③ を用いて颗粒を製造した。

実施例 7

実施例 3 で得た颗粒に下記組成の崩壊性コーティ

下記組成のうち化合物 ③ 、炭酸マグネシウム、白糖、コーンスタークおよび結晶セルロースをよく混合し、放電糊とした。遠心液動型コーティング造粒装置(クロイント液動株式会社製、G-F-360)にノンパレルを入れ、ヒドロキシプロピルセルロース溶液(4% (W/V))を噴霧しながら上記の放電糊をコーティングし球形颗粒を得た。該球形颗粒を4.0°C、1.5時間真空乾燥し、丸薬で通過し1.2~3.2メッシュの颗粒を得た。

颗粒 190mg中の組成

| | |
|----------------|-----------|
| ノンパレル | 7.5 mg |
| 化合物 ③ | 1.5 mg |
| 炭酸マグネシウム | 1.5 mg |
| 白糖 | 2.9 mg |
| コーンスターク | 2.7 mg |
| 結晶セルロース | 2.7 mg |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 2 mg |
| 水 | (0.105ml) |
| 計 | 190 mg |

実施例 8

実施例 8 で得た顆粒は、下記組成の錫溶性コーティング液を流動噴霧乾燥機(大河原社製)中で給気温度50℃、顆粒温度40℃の条件でコーティングし錫溶性顆粒を得た。該顆粒24.0mgをカプセル充填機(パークデービス社製)で2号硬カプセルに充填しカプセル剤を製造した。

錫溶性コーティング液組成

| | |
|-----------------|-----------|
| オイドラギット L-39D | 10.4, 7mg |
| (固形成分 31.4mg) | |
| タルク | 9.8mg |
| ポリエチレングリコール6000 | 3.2mg |
| フォーン 80 | 1.5mg |
| 酸化チタン | 4.2mg |
| 水 | (22.0μL) |

錫溶性顆粒の組成

| | |
|-----------|--------|
| 実施例 8 の顆粒 | 19.0mg |
| 錫溶性皮膜 | 5.0mg |
| 計 | 24.0mg |

カプセル剤の組成

| | |
|---------|--------|
| 錫溶性顆粒 | 24.0mg |
| 2号硬カプセル | 6.5mg |
| 計 | 30.5mg |

実験例 1

実施例 5 の方法に準じ顆粒を製造し50℃、75%RH、1週間後の外観変化を観察した。ただし重質炭酸マグネシウムを乳糖に変えたもの、あるいは下記錫化合物に変えたものも同様に製造し経日変化させた。

(以下余白)

第1表

| 添加物 | 性質 | 50℃, 75%RH, 1週間 外観変化 | |
|-------------------|----------|-------------------------|--------|
| | | 本 組 成 明 | 対 照 |
| 重質炭酸マグネシウム | — | — | — |
| 酸化マグネシウム | — | — | — |
| メタケイ酸アルミニウムマグネシウム | — | — | — |
| 合成セドロタルサイト | — | — | — |
| 水酸化アルミニウムマグネシウム | — | — | — |
| ケイ酸マグネシウム | — | — | — |
| 沈降炭酸カルシウム | — | — | — |
| 水酸化マグネシウム | — | — | — |
| 炭酸ナトリウム | +(黄色変化) | — | — |
| 炭酸カリウム | +(黄色) | — | — |
| 炭酸水素ナトリウム | +(黄色) | — | — |
| 炭酸マグネシウム | ++(紫色変化) | — | — |
| 炭酸マグネシウム | ++(紫色) | — | — |
| 炭酸カルシウム | ++(紫色) | — | — |
| ケイ酸アルミニウム | +(黄色) | — | — |
| 無添加(乳糖) | ++(紫色) | — | — |

—: 外観変化なし

+: あり

++: はげしい

以上の結果、本発明の添加物をえたものについては外観変化はほとんど認められなかった。

実験例 2

実施例 5 の方法に準じ、化合物③を化合物①、化合物②、化合物③オメプラゾール、チモラブゾールにえた顆粒を製造し、50℃、75%RH、1週間後の外観変化を観察した。また対照として重質炭酸マグネシウムを乳糖にえたものも製造し同様に経日変化させた。

(以下余白)

| 化合物 | 添加物質 | | 50°C, 75% RH, 1週間, 外観変化 | | |
|---------|------|------------|----------------------------|---|---|
| 化合物④ | 本発明 | 重質炭酸マグネシウム | — | — | — |
| | 対照 | 乳糖 | ++ | — | — |
| オメプラゾール | 本発明 | 重質炭酸マグネシウム | — | — | — |
| | 対照 | 乳糖 | ++ | — | — |
| チモプラゾール | 本発明 | 重質炭酸マグネシウム | — | — | — |
| | 対照 | 乳糖 | ++ | — | — |
| 化合物⑤ | 本発明 | 重質炭酸マグネシウム | — | — | — |
| | 対照 | 乳糖 | ++ | — | — |
| 化合物⑥ | 本発明 | 重質炭酸マグネシウム | — | — | — |
| | 対照 | 乳糖 | ++ | — | — |

— : 外観変化なし

++ : はげしい

以上の結果、化合物④、オメプラゾール、チモプラゾール、化合物⑤、化合物⑥のいずれも本発明組成物は安定であった。

実験例3

実験例3および4において塗基性のMg₂無機塩あるいはCa₂無機塩を種々変えたものまたは対照として乳糖に変えたもの、さらには実験例4の各製剤を製造し50°C, 75% RH, 1週間および40°C, 6ヶ月保存後の外観変化および含量(残存率)を測定した。

(以下省略)

第2表

| | 添加物質 | Initi | 50°C, 75% RH, 1週間 | | 40°C 6ヶ月 |
|--------------------|------------|----------|-------------------|--------------|--------------|
| | | | 外観 | 含量 | |
| 実験例3 にしたてた た | 重質炭酸マグネシウム | 外観 含量 | 白色 100% | 変化なし 88.0 | 変化なし 99.5 |
| | 炭酸カルシウム | 外観 含量 | 白色 100% | 変化なし 87.4 | 変化なし 95.5 |
| | ケイ酸マグネシウム | 外観 含量 | 白色 100% | 変化なし 94.5 | 変化なし 95.0 |
| 対照 | 無添加(乳糖) | 外観 含量 | 淡紫色 100% | 淡紫色 73.5 | 淡紫色 82.1 |
| | 重質炭酸マグネシウム | 外観 含量 | 白色 100% | 変化なし 88.2 | 変化なし 99.1 |
| | 炭酸カルシウム | 外観 含量 | 白色 100% | 変化なし 87.2 | 変化なし 98.6 |
| 実験例4 にしたてた た | 酸化マグネシウム | 外観 含量 | 白色 100% | 変化なし 89.4 | 変化なし 99.0 |
| | 無添加(乳糖) | 外観 含量 | 淡紫色 100% | 淡紫色 84.2 | 淡紫色 89.4 |
| | 重質炭酸マグネシウム | 外観 含量 | 白色 100% | 変化なし 88.4 | 変化なし 99.1 |

本発明において、ペントワイミダゾール系化合物にマグネシウムおよび/またはカルシウムの塗基性無機塩を配合することにより物理的に安定な医薬組成物を得ることができる。

代理人弁理士吉田



以上の結果、本発明組成物は外観変化もなく、

含量も安定であることが明らかとなつた。

発明の効果